Ueber
Substitutionsproducte des Caffeïns.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

VON DER PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

GENEHMIGT

UND

NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN

am 3. März 1894

von

Lüppo Cramer
aus Leer.

OPPONENTEN:

Hr. Cand. phil. Karl Ed. Bangert.
- Cand. med. Max Koch.
- Dr. med. Peter Geelvink.

BERLIN.
Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).
Linienstrasse 158.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535707_0110

Meinen theuren Eltern

aus Liebe und Dankbarkeit.

Einleitung.

Das Caffeïn wurde 1820 fast gleichzeitig von Runge, von Pelletier und Caventou, sowie von Robiquet entdeckt. Jobst und Moulder fanden 1838 unabhängig von einander, dass das von Oudry 1827 dargestellte Theïn mit dem Caffeïn identisch sei.

Die Untersuchungen über die Zusammensetzung des interessanten Körpers wurden von Liebig und Pfaff begonnen und von Stenhouse und Rochleder fortgeführt.

Stenhouse[1]) erhielt aus dem Caffeïn durch Oxydation das Cholestrophan oder „Nitrotheïn", welches später als Dimethylparabansäure erkannt wurde; auch beobachtete er bereits die Bildung einer Substanz, welche mit Ammoniak eine Purpurfarbe, ähnlich der des Murexids, lieferte.

Um einen bedeutenden Schritt weiter führte die Kenntniss des Caffeïns Rochleder[2]) im Jahre 1849. Derselbe leitete Chlor in einen Brei von Caffeïnkrystallen. Da er nach der Vollendung der Oxydation die Lösung eindampfte, so erhielt er nicht das Dimethylalloxan als erstes Spaltungsproduct, sondern es entstand aus der Einwirkung der in der Lösung vorhandenen Salzsäure auf jenen Körper das Tetramethylalloxanthin, wie denn auch schon Wöhler und Liebig[3]) die Bildung von

[1]) Ann. 45, 366; 46, 227.
[2]) Ann. 71, 1.
[3]) Ann. 26, 307.

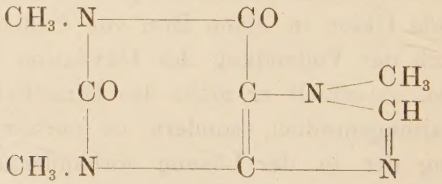
Alloxanthin aus dem Alloxan beim Erhitzen mit Salzsäure beobachtet hatten.

Ausser jenem Tetramethylalloxanthin, welches Rochleder wegen seiner schwach sauren Eigenschaften und seiner leichten Zersetzbarkeit Amalinsäure (von ἄμαλις=schwach) nannte, und deren Identität mit dem Methylderivat des Alloxanthins später von Strecker festgestellt wurde, fand jener Forscher bei seiner Behandlung des Caffeïns mit Chlor das Chlorcaffeïn.

Strecker und Rosengarten[4]) entdeckten bei der Spaltung des Caffeïns mit Barytwasser eine neue Base, das Caffeïdin, welches ihnen bei weiterer Einwirkung von Alkali Kohlensäure, Ameisensäure, Ammoniak, Methylamin und Sarcosin lieferte.

Sie beschränkten sich indessen auf die qualitative Bestimmung der Spaltungsproducte, und so entging ihnen auch die wichtige Thatsache, dass das Caffeïn drei Methylaminreste und einen Ammoniakrest enthält. Den Arbeiten Strecker's verdanken wir auch die Synthese des Caffeïns aus dem um eine Methylgruppe ärmeren Theobromin.

Medicus[5]) wies zuerst darauf hin, dass das Theïn ebenso wie die Harnsäure einen fertig gebildeten Alloxankern enthalte, und er stellte die Formel auf:



Die endgiltige Lösung des schwierigen Constitutionsproblems sowie des Zusammenhanges von Caffeïn mit

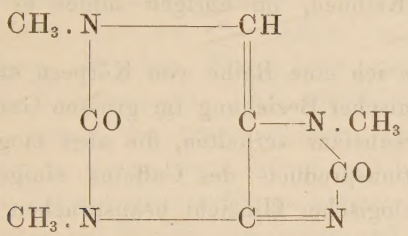
[4]) Ann. 157, 1.
[5]) Ann. 175, 250.

den verwandten Körpern lieferte im Jahre 1882 Emil Fischer in seiner Arbeit „Ueber Caffeïn, Theobromin, Xanthin und Guanin".

Aus den empirischen Resultaten der verschiedenen Spaltungen des Caffeïns zog Fischer den Schluss, dass die Base als ein Diureïd der Dihydrooxyacrylsäure

$$CH(OH) = C(OH) - COOH$$

aufzufassen sei und ihm die Constitutionsformel zukomme:



Unter den zehn Wasserstoffatomen des Caffeïns zeichnet sich das eine direct am Kohlenstoff des Xanthinkerns gebundene durch seine Substitutionsfähigkeit aus.

Durch Chlor substituirte, wie oben erwähnt, schon Rochleder; Fischer führte die Hydroxyl- und die Amidogruppe ein.

Durch den Eintritt der Amidogruppe in das Caffeïn-Molecül wird auffallenderweise die Basicität vermindert; während nämlich das Caffeïn selbst noch einigermaassen beständige Salze zu bilden vermag und sich daher in verdünnten Säuren löst, werden die Salze des Amido-Caffeïns schon durch Wasser in der Kälte zerlegt.

Wie durch den Ammoniakrest, so lässt sich das Chloratom des Chlorcaffeïns nach folgenden Unter-

suchungen auch durch andere primäre Basenreste ersetzen. Die aus der Einwirkung von Aminen der Fettreihe resultirenden Körper sind verhältnissmässig stark basisch, indem sie sich in verdünnten Säuren lösen, während Anilido-Caffeïn und seine Homologen sich in Bezug auf Salzbildung wie das Amido-Caffeïn verhalten.

Durch Behandlung des Chlorcaffeïns mit Hydrazin erhielt ich das Hydrazido-Caffeïn, welches sich ganz wie andere Hydrazido-Körper verhält: es reagirt mit salpetriger Säure unter Bildung eines Azoimides, mit Aldehyden und Ketonen, im übrigen bildet es beständige Salze.

So habe ich eine Reihe von Körpern erhalten, die sich in chemischer Beziehung im grossen Ganzen analog ihrer Muttersubstanz verhalten, die aber möglicherweise als Substitutionsproducte des Caffeïns einiges Interesse in pharmakologischer Hinsicht beanspruchen könnten.

Experimenteller Theil.

Zur Darstellung des Chlorcaffeïns schlug ich das von Fischer und Reese[1]) angegebene Verfahren ein.

Man befreit zunächst das Caffeïn durch 4—6stündiges Erhitzen auf dem Wasserbade und daran anschliessendes Trocknen bei 120° vollständig vom Krystallwasser, sodass die ursprünglichen schönen langen Caffeïnnadeln zu einem feinen Pulver zerfallen. Letzteres löst man in der sechsfachen Menge warmen Chloroforms, welches vorher mit Wasser gewaschen und sodann über Phosphorsäureanhydrid getrocknet wurde.

In die siedende Lösung leitet man so lange sorgfältig getrocknetes Chlor, bis sich das anfänglich sich ausscheidende salzsaure Caffeïn wieder vollständig gelöst und die Entwickelung von Salzsäuregas aufgehört hat.

Das Chloroform wird sodann auf dem Wasserbade abdestillirt und das als harte compacte Masse zurückbleibende Chlorcaffeïn aus Alkohol umkrystallisirt.

Anilido-Caffeïn.

1 Th. Chlorcaffeïn wurde mit 2 Th. frisch destillirtem Anilin 3 Stunden lang am Rückflusskühler im Sieden erhalten.

Die Flüssigkeit färbt sich anfänglich, nachdem das Chlorcaffeïn in Lösung gegangen ist, violett, klärt sich

[1]) Ann. 215, 262.

alsdann wieder zu einem reinen Gelb ab und nimmt erst nach längerer Zeit wieder eine dunklere Färbung an.

Nach dem Erkalten versetzt man mit 3 Th. Essigsäure (50 %) und 20 Th. Wasser, filtrirt die Krystallmasse ab und wäscht mit Wasser aus.

Der Körper wurde aus Alkohol umkrystallisirt und erwies sich nach der Zerstörung sowohl mit Salpetersäure, als auch nach dem Glühen mit Kalk als absolut chlorfrei.

Die Analyse der farblosen, mit Alkohol und Aether ausgewaschenen und schliesslich bei 120° getrockneten Krystallnadeln ergab folgendes Resultat:

0,1979 g gaben 42,2 cc N bei 19° und 750 mm Druck.

0,1892 g gaben 0,4094 g CO_2 und 0,0919 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{15}N_5O_2$:
59,01 % C	58,94 % C
5,39 % H	5,26 % H
24,18 % N	24,56 % N.

Die Reaction erfolgt glatt nach der Gleichung:

$$C_8H_9N_4O_2Cl + NH_2C_6H_5 =$$
$$= HCl + C_8H_9N_4O_2 - NHC_6H_5,$$

wobei sich die Salzsäure mit der überschüssigen Base zum Salze vereinigt.

Die Ausbeute an reinem Anilido-Caffeïn kam bei den meisten Versuchen der Quantität des angewandten Chlorcaffeïns ziemlich gleich.

Der Körper schmilzt nicht ohne Zersetzung. Bei 262° tritt Farbenveränderung und bei 265° Schmelzung unter gleichzeitiger Gasentwickelung ein.

Das Anilido-Caffeïn ist in Wasser, in kaltem Alkohol und in Aether schwer, in heissem Alkohol beträchtlich leichter löslich.

Als Caffeïn-Derivat giebt sich das Anilido-Caffeïn sofort zu erkennen, indem es beim Verdampfen mit Chlorwasser auf dem Platinblech und darauffolgendem Betupfen mit Ammoniak die Amalinsäure-Reaction zeigt.

Salze des Anilido-Caffeïns.

Zur Untersuchung des Hydrochlorates wurden 2 g Anilido-Caffeïn mit 5 g rauchender Salzsäure (spec. Gew. 1,19) versetzt. Es trat vorübergehend Lösung ein, indess erstarrte das Gemisch nach wenigen Augenblicken zu einem Krystallbrei.

Zur Reinigung wurde das Salz aus rauchender Salzsäure umkrystallisirt. Die über Glaswolle filtrirten feinen Nadeln wurden im Vacuum-Exsiccator bei Gegenwart von Natronkalk bis zu constantem Gewichte vom Wasser und der überschüssigen Salzsäure befreit.

Zur Bestimmung des Chlors wurde das Salz nach Zusatz einer hinreichenden Menge von Silbernitrat mit conc. Salpetersäure nur gekocht, worauf das Chlorsilber frei von organischer Substanz ausfiel.

0,3336 g gaben 0,1449 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_{14}H_{15}N_5O_2.HCl$;
10,75 % Cl	11,0 % Cl.

Beim Erhitzen zersetzt sich das Hydrochlorat des Anilido-Caffeïns unter Entwickelung von Salzsäure, beim Versetzen mit Wasser bleibt Anilido-Caffeïn zurück.

Ausser dem Hydrochlorate wurde noch das Picrat des Anilido-Caffeïns hergestellt, bei dessen Untersuchung auf die leichte Zersetzlichkeit noch ganz besonders Rücksicht genommen werden musste.

1 Th. Anilido-Caffeïn wurde mit einer Lösung von 3 Th. Picrinsäure in 100 cc Alkohol einige Minuten lang

gekocht und die Lösung nach dem Abfiltriren von ein wenig unveränderter Base der langsamen Krystallisation überlassen.

Beim Umkrystallisiren der braunen Flocken des Picrates erwies es sich als nothwendig, der alkoholischen Lösung derselben abermals Picrinsäure zuzusetzen.

Die Lösung dissociirt sich nämlich schon beim Kochen, so zwar, dass beim raschen Abkühlen sich freies Anilido-Caffeïn ausschied, und nur bei langsamer Krystallisation das Picrat wieder resultirte.

Man erhält auf die angegebene Weise Aggregate von sehr feinen rothbraunen Nädelchen, die bei 130° beginnen, sich zu zersetzen. Der Zerfall schreitet allmählich fort bis gegen 180°, wo eine nach und nach vollständig werdende Schmelzung eintritt.

Nitroso-Anilido-Caffeïn.

5 g Anilido-Caffeïn wurden mit 70 g Eisessig übergossen und in die Suspension so lange gasförmige, salpetrige Säure (entwickelt aus As_2O_3 und HNO_3) bei gewöhnlicher Temperatur eingeleitet, bis sich vorübergehend alles klar löste.

Das sich bald ausscheidende Krystallpulver wird abgesaugt, mit Essigsäure gewaschen und aus nicht zu viel Alkohol umkrystallisirt.

Das schwach gelblich gefärbte Krystallmehl zersetzt sich, ohne vorher zu schmelzen; bei ca. 225° geht dasselbe ganz in Gas auf.

Das Nitroso-Anilido-Caffeïn löst sich leicht in heissem Alkohol, Chloroform und Aether, weniger leicht in der Kälte; absoluter Alkohol eignet sich am besten zum Umkrystallisiren.

In Wasser, auch in der Wärme, ist das Product schwer löslich.

Als Nitrosokörper kennzeichnet sich das Nitroso-Anilido-Caffeïn durch die Liebermann'sche Reaction, indem es mit Phenol und conc. Schwefelsäure erwärmt, dann mit Wasser verdünnt und mit Alkali übersättigt, eine intensiv blaugrüne Färbung giebt.

Zur Analyse wurde der Nitrosokörper bei 80° getrocknet, weil schon bei 100° eine Spur beginnender Zersetzung auftritt.

0,2090 g gaben 48,3 cc N bei 20° und 765 mm Druck.

0,2213 g gaben 0,4325 g CO_2 und 0,0923 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_8H_9N_4O_2N(NO)C_6H_5$:
26,59 % N	26,75 % N
53,29 % C	53,50 % C
4,60 % H	4,46 % H.

Benzoyl-Anilido-Caffeïn.

5 g Anilido-Caffeïn wurden mit 50 cc Benzoylchlorid bis zum eben beginnenden Sieden des letzteren erhitzt. Reichliche Salzsäure-Entwickelung zeigte die eingetretene Reaction an.

Nach dem Erkalten versetzt man die klare Lösung mit dem doppelten Volumen Aether, worauf sich der neugebildete Körper sogleich abscheidet. Man saugt denselben ab und wäscht ihn zur vollständigen Entfernung des Benzoylchlorides wiederholt mit Aether nach.

Das Benzoyl-Anilido-Caffeïn wurde aus Alkohol umkrystallisirt und bei 100° getrocknet.

Analyse:

0,2048 g gaben 0,4820 g CO_2 und 0,0935 g H_2O.

0,1872 g gaben 29,1 cc N bei 17° und 765 mm Druck.

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{19}N_5O_3$:
64,20 % C	64,52 % C
5,07 % H	4,88 % H
18,16 % N	17,99 % N.

Der Körper schmilzt bei ca. 225° ohne erkennbare Zersetzung. In heissem Alkohol ist er ziemlich leicht, in kaltem schwerer löslich, in Wasser und in Aether schwer löslich.

Spaltungen des Anilido-Caffeïns.

Das Caffeïn liefert unter Abspaltung eines Molecüls Kohlensäure einen Körper, der von Strecker[2]) den Namen Caffeïdin erhielt und dem von E. Fischer[3]) folgende Constitution zugeschrieben wird:

$$\begin{array}{l} NH(CH_3).CH{:}C.N(CH_3) \\ \qquad\qquad\quad | \\ NH(CH_3).C = N.CO. \end{array}$$

Maly und Andreasch[4]) behandelten ferner das Caffeïn mit kalter Kalilauge und gewannen die Caffeïdincarbonsäure, die sich von dem Caffeïn durch den Mehrgehalt eines Molecüls H_2O unterscheidet und die beim Kochen mit Wasser in das Caffeïdin übergeht.

Ich versuchte nun diese beiden Spaltungen auch mit dem Anilido-Caffeïn als dem am leichtesten zugänglichen Substitutionsproducte, doch gelang es mir nur, das Anilido-Caffeïdin zu erhalten, während die Carbonsäure nicht als Zwischenproduct aufzutreten scheint.

Wegen der Schwerlöslichkeit des Anilido-Caffeïns in Wasser konnte ich nicht nach der Vorschrift Strecker's Barytwasser zur Spaltung verwenden, sondern musste

[2]) Ann. 123, 360.
[3]) Ann. 215, 318.
[4]) Monatsh. 4, 370.

zum alkoholischen Kali greifen, welches jedoch auch erst bei einer verhältnissmässig hohen Temperatur einwirkt. Selbst nach 12 stündigem Erhitzen bei 100° zeigte sich noch ein beträchtlicher Theil des Anilido-Caffeïns unverändert.

Zur vollständigen Abspaltung der Kohlensäure erhitzte ich 1 Th. Anilido-Caffeïn mit 50 Th. 5 proc. alkoholischem Kali 4 Stunden lang auf 120—125°.

Die Spuren von Ammoniak und Methylamin, die sich am Geruche kenntlich machen, üben auf die weitere Bearbeitung keinen störenden Einfluss aus; man filtrirt daher vom entstandenen Kaliumcarbonat ab, leitet zur Entfernung des Kalis Kohlensäure ein und verdampft sodann das Filtrat zur Trockne.

Den Rückstand versetzt man bis zur stark sauren Reaction mit 50 proc. Schwefelsäure, fügt alsdann soviel absoluten Alkohol hinzu, bis nichts mehr ausfällt, und kocht das abgesaugte Kaliumsulfat mehrere Male mit Alkohol aus. Die Filtrate vereinigt man und engt dieselben auf ein kleines Volumen ein.

Nach längerem Stehen in einer Kältemischung scheidet sich das Anilido-Caffeïdin-Sulfat in kleinen farblosen Krystallen aus, die in Wasser sehr leicht, in Alkohol sehr schwer löslich sind. Man krystallisirt dieselben aus 90proc. Alkohol um.

0,2082 g gaben 0,1365 g $BaSO_4$.

Gefunden:	Berechnet für $C_{13}H_{19}N_5SO_3$:
SO_3: 22,51 %	22,41 %.

Die freie Base ist wie das Caffeïdin in Wasser und Alkohol sehr leicht löslich.

Bei energischer Einwirkung des Alkalis auf Caffeïdin oder das Caffeïn selbst erzielte Strecker eine Spaltung zu Kohlensäure, Ameisensäure, Methylamin, Ammoniak

und Sarcosin; die analoge Spaltung des Anilido-Caffeïns lieferte mir neben Anilin dieselben Producte ausser Ameisensäure, statt deren der höheren Oxydationsstufe des Hydroxycaffeïns entsprechend Kohlensäure sich bilden musste.

1 Th. Anilido-Caffeïn wurde mit 10 Th. 5proc. alkoholischem Kali 6 Stunden lang im Autoclaven auf 160° erhitzt.

Beim Oeffnen des Apparates machte sich sogleich ein stark ammoniakalischer Geruch bemerkbar. Vom entstandenen kohlensauren Kali, das nur durch sehr geringe Mengen unveränderten Anilido-Caffeïns verunreinigt und von sonstigen organischen Beimengungen frei war, wurde abgesaugt und das Carbonat mit absolutem Alkohol nachgewaschen.

Das alkoholische Filtrat destillirte ich zur Trennung der gasförmigen Base in eine Salzsäure enthaltende Vorlage über, bis sich im Kühler keine Nebel mehr zeigten.

Zur Untersuchung des salzsauren Salzes wurde die Lösung stark eingedampft und bei genügender Concentration mit Platinchlorid-Lösung versetzt. Es schieden sich bald gelbe Blättchen aus, die sich unter dem Mikroskop als ein Gemenge von Methylamin-Chloroplatinat mit Platinsalmiak erkennen liessen.

Durch einen systematischen Auslaugungs-Process mit Wasser wurde das leicht lösliche Methylamin-Chlorplatinat von dem fast unlöslichen Platinsalmiak getrennt und darauf von beiden Verbindungen eine Platinbestimmung ausgeführt.

1. $(CH_3NH_3)_2PtCl_6$:

Gefunden:	Berechnet:
41,5 % Pt	41,2 % Pt.

2. $(NH_4)_2PtCl_6$:

Gefunden:	Berechnet:
43,9 % Pt	43,8 % Pt.

Aus der von Ammoniak und Methylamin befreiten Lösung wurde mit Wasserdampf so lange Anilin abgetrieben, bis das Destillat keine Chlorkalkreaction mehr gab, und sodann der Rückstand stark concentrirt. Derselbe wurde mit 50proc. Schwefelsäure bis zur sauren Reaction versetzt und sodann absoluter Alkohol hinzugefügt, so lange als noch Kaliumsulfat ausfiel. Von letzterem, das sich von organischer Substanz völlig frei zeigte, saugte ich ab, fällte im Filtrate die Schwefelsäure mit Barytwasser im Ueberschuss, leitete Kohlensäure ein und kochte die Lösung sammt dem Niederschlage einige Minuten zur Zerstörung von etwaigem Bariumbicarbonat.

Nach der Filtration wurde die Lösung bis zur Syrupconsistenz eingedampft und im Vacuum über Schwefelsäure alsdann der langsamen Krystallisation überlassen.

Der süsse Geschmack der strahlig-krystallinischen, äusserst leicht in Wasser löslichen Masse wies schon auf die Natur des Körpers als Sarcosin hin, zu dessen Identificirung das salzsaure Salz sowie das Chloroplatinat hergestellt und analysirt wurden.

Die zu dem Zwecke concentrirte Lösung des Sarcosins wurde mit conc. Salzsäure versetzt und auf dem Wasserbade so lange eingedampft, bis sich eine dicke harte Kruste an der Oberfläche bildete. Diese wurde in heissem Alkohol gelöst und beim Stehen in einer Kältemischung schied sich das salzsaure Sarcosin in schönen grossen, farblosen Krystallen aus. Man krystallisirte dieselben aus Alkohol um und trocknete sie bei 100° bis zur Gewichtsconstanz.

0,2369 g gaben 0,2459 g CO_2 und 0,1404 g H_2O.

0,1978 g gaben 19,1 cc N bei 22° und 765 mm Druck.

0,1924 g gaben 0,2200 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_3H_7NO_2.HCl$:
28,31 % C	28,68 % C
6,58 % H	6,37 % H
11,01 % N	11,15 % N
28,28 % Cl	28,28 % Cl.

Nach dem Lösen des Salzes in einer 10proc. Platinchlorid-Lösung bildeten sich beim Verdunsten prächtige grosse vierseitige gelbe Tafeln des Chloroplatinates.

0,2347 g verloren bei 110° 0,0133 g H_2O.

0,3420 g des entwässerten Salzes lieferten 0,1135 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(C_3H_9NO_2)PtCl_6[+2H_2O]$:
5,66 % H_2O	5,77 % H_2O
33,19 % Pt	33,05 % Pt.

Der Spaltung der Harnsäure in Alloxan und Harnstoff bei der Oxydation entspricht der Zerfall des Caffeïns in Dimethylalloxan und Monomethylharnstoff nach der Gleichung:

$$C_8H_{10}N_4O_2+2O+2H_2O=$$

$$= \begin{matrix} CH_3-N-CO \\ \quad\quad | \quad\ | \\ \quad\quad CO\ C(OH)_2 \\ \quad\quad | \quad\ | \\ CH_3.N-CO \end{matrix} + CO\!<\!\begin{matrix} NH.CH_3 \\ NH_2. \end{matrix}$$

Ein Versuch mit dem Anilido-Caffeïn zeigte, dass bei der Oxydation desselben das Anilin sich zunächst

loslöst und als solches der Wirkung des Oxydationsmittels unterliegt, während die weitere Spaltung dem Zerfall der Muttersubstanz entspricht.

Ich löste 10 g Anilido-Caffeïn in 40 cc rauchender Salzsäure (1,2 sp. G.) und erhitzte nach dem Zusatz einer gleichen Menge Wasser den entstehenden dicken Brei auf 70—80°. Innerhalb 15 Minuten setzt man nach und nach 5 g feingepulvertes Kaliumchlorat hinzu; es tritt zunächst Lösung ein, bis sich bald aus der grünlich gefärbten Flüssigkeit gelbe, flimmernde Blättchen abscheiden. Dieselben wurden nach dem Absaugen aus Alkohol umkrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. Der Körper sublimirt unzersetzt, ist stickstofffrei und enthält Chlor.

Durch diese Thatsachen war das Vorliegen von Chloranil schon ziemlich nahe gelegt; durch eine Chlorbestimmung sowie durch die Reaction mit Kalilauge, wobei durch das Auftreten der dunkelrothen Farbe die Bildung des chloranilsauren Kalis sich anzeigte, wurde die Vermuthung bestätigt.

0,2154 g lieferten 0,5018 g AgCl.

Gefunden:	Berechnet für $C_6Cl_4O_2$:
57,61 % Cl	57,72 % Cl.

In die Mutterlauge, die man noch mit 40 cc Wasser verdünnt, leitet man solange bei gewöhnlicher Temperatur Schwefelwasserstoff ein, bis der Niederschlag sich nicht mehr vermehrt und filtrirt denselben sodann an der Saugpumpe ab.

Man kocht das gelbgefärbte Product mit heissem Wasser aus und überlässt dann das Filtrat vom Schwefel der Krystallisation.

Eine Analyse der sich ausscheidenden Krystalle wurde nicht ausgeführt, da die Natur des Körpers über

seine Identität mit der Amalinsäure sowohl der Art seiner Entstehung als seinem Verhalten nach keinen Zweifel liess.

Der Körper färbt nämlich die Haut roth, und seine Lösung wird durch Alkalien veilchenblau gefärbt.

Auf die Isolirung des Methylharnstoffes glaubte ich verzichten zu dürfen.

Da ich hoffte, bei der Oxydation Spaltungsproducte zu erhalten, in denen der Anilidorest als Substituent erhalten geblieben wäre, so machte ich noch mehrere Versuche, indem ich Abänderungen in der Temperatur und in der Quantität des Chlorates traf. Die Untersuchungen wurden jedoch zu keinem Ende geführt, da dieselben an der minimalen Ausbeute an den entstehenden Producten, sowie an der Schwierigkeit, dieselben zu reinigen, scheiterten.

Die schlechte Ausbeute erklärt sich durch die immer auftretende, oben beschriebene Amalinsäure-Spaltung und noch weiter eingreifende Zersetzung des Molecüls.

Aus der langen Reihe von Versuchen sei nur einer erwähnt.

Ich setzte 2 g $KClO_3$ innerhalb 20 Minuten nach und nach zu der auf 45° erwärmten Mischung von Anilido-Caffeïn, Salzsäure und Wasser in den oben angegebenen Verhältnissen und achtete darauf, dass die Temperatur nicht über 50° stieg.

Zum Schluss bewirkt man durch kurzes Kochen auf dem Wasserbade eine klare Lösung des Ganzen, aus der sich beim Erkalten eine kleine Menge eines krystallinischen Productes ausscheidet. Dasselbe ist indessen nicht einheitlich und lieferte mir keinen Körper, der bei den Analysen ein befriedigendes Resultat ergeben hätte. Der Mangel eines auch nur einigermaassen charakteristischen Schmelzpunktes bei diesem Körper er-

höhte die Schwierigkeit, sodass ich von seiner Untersuchung absah und mich der Mutterlauge zuwandte. Durch Ausäthern wurde aus derselben eine geringe Menge eines Körpers gewonnen, der ein Verwandter des Cholestrophans zu sein schien, welches ja auch bei der Caffeïn-Oxydation entsteht. Die aus Alkohol umkrystallisirten glänzenden Blättchen gaben nach dem Lösen in Kalilauge und darauffolgendem Ansäuern mit Essigsäure mit Chlorcalcium-Lösung einen Niederschlag von oxalsaurem Kalk; doch ist das Product nicht mit der Dimethylparabansäure identisch, da es nicht den Schmelzpunkt derselben hat.

Zum Nachweise, dass bei den Oxydationsversuchen zum grössten Theil eine vollständige Zerstörung bis zur Ammoniak- und Methylamin-Abspaltung vor sich ging, wurde aus der Mutterlauge der soeben erwähnten Körper zunächst das Anilin nach dem Neutralisiren mit Natronlauge ausgeäthert und alsdann wurde in sehr erheblichen Mengen Ammoniak und Methylamin durch Ueberführung der durch Destillation isolirten Aminbasen in die Chloroplatinate constatirt.

Die concentrirte salzsaure Lösung des abdestillirten Gases wurde zu dem Zweck mit Platinchlorid im Ueberschuss versetzt und das sofort ausfallende Gemenge der Chloroplatinate abfiltrirt. Dasselbe wurde in heissem Wasser gelöst und der langsamen Krystallisation überlassen. Nach Verlauf von etwa einer Stunde schieden sich Krystalle aus, die sich unter dem Mikroskop als die für den Platinsalmiak charakteristischen Octaëder erkennen liessen.

0,4294 g gaben 0,1874 g Pt.

Gefunden:	Berechnet für $(NH_4)_2PtCl_6$:
43,6 % Pt	43,8 % Pt.

Durch systematische Krystallisation erhielt ich dann aus der Mutterlauge vom Platinsalmiak die sechsseitigen Täfelchen des Methylamin-Chloroplatinates.

p-Toluidido-Caffeïn.

Man kocht 2 Th. Chlorcaffeïn mit 5 Th. p-Toluidin 3 Stunden lang und versetzt das Reactionsgemisch nach dem Abkühlen bis auf ca. 80° zur Lösung der überschüssigen Base mit Alkohol, worauf sich das p-Toluidido-Caffeïn als Krystallbrei abscheidet.

Der Körper wird durch Krystallisation aus Alkohol rein erhalten; die Nädelchen sind ganz ähnlich denen des Anilido-Caffeïns.

Zum Zweck der Analyse wurde die Substanz bei 110° getrocknet.

0,2200 g gaben 44,2 cc N bei 16° und 755 mm Druck.

0,2104 g lieferten 0,4653 g CO_2 und 0,1124 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{18}N_5O_2$:
23,27 % N	23,33 % N
60,31 % C	60,00 % C
5,93 % H	6,00 % H.

Der Körper schmilzt allmählich unter Gelbfärbung zwischen 271° und 275°; er verhält sich gegen Lösungsmittel fast genau wie das Anilido-Caffeïn, nur ist seine Löslichkeit in Alkohol eine geringere als bei diesem.

o-Toluidido-Caffeïn.

Dieser Körper wurde erhalten wie die p-Verbindung, doch konnte er nicht so gereinigt werden, indem er, namentlich in alkoholischer Lösung, immer eine röthliche Farbe behielt.

Es erwies sich schliesslich die folgende Behandlung des Reactionsgemisches als am zweckmässigsten:

Es wurde zu der erkalteten öligen Flüssigkeit solange, bis sich eine Probe in Wasser klar löste, conc. Salzsäure und dann soviel Wasser gefügt, bis nichts mehr ausfiel. Der grössere Theil des auf diese Weise isolirten Körpers setzte sich gleich in farblosen Krystallen ab, während sich ein anderer Theil an der Oberfläche als schmierige Masse abschied, die indess nach einiger Zeit auch erstarrte.

Das so erhaltene o-Toluidido-Caffeïn war nur schwach gefärbt und wurde durch Krystallisation aus Alkohol in feinen farblosen Nadeln erhalten, die nach dem Trocknen bei 120° analysirt wurden.

0,2276 g gaben 48,1 cc N bei 28° und 762 mm Druck.

0,1986 g gaben 0,4364 g CO_2 und 0,1117 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{18}N_5O_2$:
23,70 % N	23,33 % N
59,92 % C	60,00 % C
6,24 % H	6,00 % H.

Schmelzpunkt: 229° — 234° unter Dunkelfärbung. Die Löslichkeitsverhältnisse sind ähnlich wie beim Anilido-Caffeïn, doch ist die Löslichkeit im Alkohol eine grössere.

m-Xylidido-Caffeïn.

1 Th. Chlorcaffeïn erhält man mit 3 Th. m-Xylidin 4—5 Stunden lang im Sieden und gewinnt durch Lösen des überschüssigen Xylidins in Alkohol den entstandenen Körper als Krystallmasse, die man durch Umkrystallisiren aus Alkohol leicht reinigen kann.

Die Kryställchen sind nicht so schön ausgebildet wie die des Anilido-Caffeïns; sie schmelzen zwischen 210° und 212° ohne sichtbare Veränderung.

0,2004 g der bei 120° getrockneten Substanz gaben 38,5 cc N bei 19° und 759 mm Druck.

0,2062 g gaben 0,4632 g CO_2 und 0,1118 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{16}H_{19}N_5O_2$:
61,26 % C	61,34 % C
6,02 % H	6,07 % H
22,56 % N	22,37 % N.

In den Löslichkeitsverhältnissen zeigt das Xylidido-Caffeïn volle Uebereinstimmung mit dem p-Toluidido-Körper.

Aethylamido-Caffeïn.

5 g Chlorcaffeïn wurden mit 50 cc einer 10 proc. alkoholischen Lösung von Aethylamin im geschlossenen Rohr 4 Stunden lang auf 140°—150° erhitzt.

Die entstandene Krystallmasse erwies sich schon nach blossem Auswaschen mit Alkohol als absolut chlorfrei. Sie wurde aus Wasser umkrystallisirt, woraus das Product sich in schönen, asbestartigen Nädelchen ausscheidet, die zwischen 226° und 230° zum Theil schmelzen, zum kleineren Theil ein Sublimat liefern.

Das Aethylamido-Caffeïn ist in der Kälte in Wasser und Alkohol sehr schwer, in der Wärme bedeutend leichter löslich, in Aether ist es fast unlöslich.

Analyse:

0,2148 g lieferten 59,1 cc N bei 31° und 758 mm Druck.

1,9980 g gaben 0,3702 g CO_2 und 0,1167 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{10}H_{15}N_5O_2$:
29,60 % N	29,53 % N
50,53 % C	50,63 % C
6,48 % H	6,37 % H.

Methylamido-Caffeïn.

5 g Chlorcaffeïn wurden mit 12 cc einer 33 proc. wässerigen Lösung von Methylamin und 40 cc Alkohol im zugeschmolzenen Rohre 3 Stunden lang auf 100° erhitzt.

Der so gebildete Körper wurde wie das Aethylamido-Caffeïn behandelt, mit dem es auch in allen Beziehungen vollkommene Analogie zeigt.

Schmelzpunkt zwischen 310° und 315° unter Braunfärbung.

Analyse:

0,1734 g gaben 48,3 cc N bei 21° und 750 mm Druck.

0,2210 g lieferten 0,3914 g CO_2 und 0,1193 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_9H_{13}N_5O_2$:
31,22 % N	31,39 % N
48,30 % C	48,43 % C
6,00 % H	5,83 % H.

Methyl- und Aethylamido-Caffeïn sind verhältnissmässig starke Basen, indem sie sich zum Unterschied von den Substitutionsproducten der aromatischen Reihe wie auch vom Amido-Caffeïn in verdünnten Säuren lösen.

Picrat des Methylamido-Caffeïns. 1 g Methylamido-Caffeïn wird mit einer Lösung von 1,2 g Picrinsäure in 100 cc Alkohol einige Minuten lang gekocht und die Flüssigkeit der langsamen Krystallisation überlassen.

Es scheiden sich glänzende, gelbe, der Picrinsäure sehr ähnliche Blättchen aus, die bei 163° beginnen sich zu zersetzen; bei 170° wird der Körper braun und, ohne dass Schmelzung eintritt, sublimirt ein Theil, während der Rest als braune Masse blasig aufgetrieben wird.

Zur Identificirung des Körpers als Picrat wurde eine Stickstoffbestimmung ausgeführt.

0,1388 g gaben 30,7 cc N bei 27° und 761 mm Druck.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{16}N_8O_9$:
24,4 % N	24,8 % N.

Wie mit den Aminen, so reagirt das Chlorcaffeïn auch mit dem Hydrazin unter Salzsäure-Austritt und giebt so das

Hydrazido-Caffeïn.

Das Hydrazinhydrat erhielt ich aus dem Hydrazinsulfat mit Kali in folgender Weise.

40 g Hydrazinsulfat werden mit der gleichen Quantität feingepulverten Aetzkalis innig gemengt und die in einem mit Wasserkühler und einer durch Eiswasser gekühlten Vorlage in Verbindung stehenden Fractionirkolben befindliche Masse mit 2—3 cc Wasser versetzt.

Die Reactionswärme ist im Anfang gross genug, um das Hydrazinhydrat überzutreiben; später erhitzt man im Oelbade auf 120° ungefähr 4 Stunden lang, da der Process ziemlich langsam verläuft. Man vermeide eine wesentlich höhere Temperatur bei der Destillation, um die Bildung von Ammoniak zu vermeiden.

Das überdestillirte Hydrazinhydrat kocht man ohne Weiteres mit 20 g Chlorcaffeïn und 200 cc Wasser eine Stunde lang, wobei sich das feste Product zusehends verändert.

Nach dem Absaugen und Auswaschen enthielt dasselbe noch Chlor. Wegen der ausserordentlich leichten Löslichkeit des Chlorcaffeïns in Chloroform wurde das Reactionsproduct mit Chloroform ausgekocht und sodann aus Wasser umkrystallisirt, woraus es sich in sehr feinen, farblosen Nädelchen ausschied, die nun chlorfrei waren.

Die Analyse bestätigte die Voraussetzung, dass in das Chlorcaffeïn an Stelle des Chloratoms die Gruppe $-NH-NH_2$ eingetreten sei.

0,2017 g bei 100° getrockneter Substanz lieferten 65,5 cc N bei 20° und 765 mm Druck.

0,1916 g gaben 0,3045 g CO_2 und 0,0992 g H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_8H_9N_4O_2-NH-NH_2$:
43,33 % C	42,85 % C
5,75 % H	5,36 % H
37,40 % N	37,50 % N.

Als Hydrazidokörper zeigt das Hydrazido-Caffeïn die Eigenschaft, Fehling'sche Lösung zu reduciren; wegen der geringen Löslichkeit der Substanz in Wasser macht man den Versuch am besten so, dass man das Hydrazido-Caffeïn in Salzsäure löst, dann neutralisirt und die Fehling'sche Lösung hinzusetzt.

Das Hydrazido-Caffeïn löst sich leicht in verdünnter Salzsäure; wenn die Lösung nicht zu verdünnt war, scheidet sich das Hydrochlorat in Krystallen aus.

In kaltem Wasser ist der Körper sehr schwer, in heissem beträchtlich leichter löslich; beim längeren Stehen an der Luft färben sich die Lösungen intensiv grünblau. In Alkohol, zumal in siedendem, ist das Hydrazido-Caffeïn verhältnissmässig leicht löslich. Es zersetzt sich vollständig gegen 240° unter Gasentwickelung, ohne dass eine auch nur partielle Schmelzung eintritt.

Ich versuchte auch, durch Einwirkung von *Phenylhydrazin* ein Substitutionsproduct zu erhalten, doch misslangen alle dahin zielenden Experimente; bei verhältnissmässig niederen Temperaturen trat gar keine Reaction ein und bei höheren bildete sich unter Zersetzung des Hydrazins Amido-Caffeïn.

Benzal-Hydrazido-Caffeïn.

Das Hydrazido-Caffeïn reagirt in der für Hydrazine normalen Weise mit Benzaldehyd unter Austritt von Wasser:

$$C_8H_9N_4O_2NH-NH_2+C_6H_5CHO=$$
$$=C_8H_9N_4O_2N_2H-CHC_6H_5+H_2O.$$

Man fügt zu der Lösung von 2 g Hydrazido-Caffeïn in verdünnter Essigsäure 1 g Benzaldehyd. Die Tropfen des Bittermandelöls bleiben nur wenige Augenblicke am Boden des Glases liegen: bald trübt sich von ihnen ausgehend die ganze Flüssigkeitsmenge und gesteht dann zu einem Krystallbrei.

Nach dem Abfiltriren und Auswaschen krystallisirt man das Product aus Alkohol um. Die feinen Nadeln, die sich an der Luft leicht färben, schmelzen zwischen 268° und 270° zu einer braunen Flüssigkeit. Sie sind in Wasser schwer, in Alkohol in der Wärme relativ leicht, in der Kälte dagegen ziemlich schwer löslich.

Zum Zweck der Analyse wurde der Körper im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

0,2066 g gaben 0,4378 g CO_2 und 0,1007 g H_2O.

0,2009 g gaben 46,4 cc N bei 17° und 765 mm Druck.

Gefunden:	Berechnet für $C_{15}H_{16}N_6O_2$:
57,79 % C	57,69 % C
5,41 % H	5,13 % H
26,98 % N	26,92 % N.

Auch mit Pyrotraubensäure geht das Hydrazido-Caffeïn in essigsaurer Lösung eine Reaction ein, doch habe ich das Product nicht weiter untersucht.

Vollkommene Uebereinstimmung mit anderen Hydrazinen zeigt das Hydrazido-Caffeïn endlich auch in seinem Verhalten der salpetrigen Säure gegenüber, mit der es unter Abspaltung von 2 Molecülen Wasser zu einem Azoimid zusammentritt nach der Gleichung:

$$C_8H_9N_4O_2-NH-NH_2+NOOH=$$

$$=C_8H_9N_4O_2-N\begin{matrix}\diagup N\\ \| \\ \diagdown N\end{matrix}+2H_2O.$$

Das Azoimido-Caffeïn

erhielt ich auf folgende Weise:

1 g Hydrazido-Caffeïn versetzte ich mit 10 cc 20proc. Salzsäure, worauf die Masse unter Bildung des Hydrochlorates erstarrte.

In die auf 0^0 abgekühlte wässerige Lösung dieses Salzes lässt man eine concentrirte Lösung von 0,5 g Natriumnitrit in Wasser tropfen, worauf sich sogleich braunrothe Flocken ausscheiden, die von entweichender salpetriger Säure zu einem sehr voluminösen Schaum aufgetrieben werden. Man verdünnt mit Wasser, saugt ab und wäscht mit Wasser nach.

Der Körper schien anfänglich von Natur roth zu sein, indem er noch nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Alkohol intensiv gefärbt war und eine Analyse dieses rothen Körpers auch ein annehmbares Resultat ergab.

Beim Behandeln der alkoholischen Lösung mit Thierkohle jedoch verlor das Product die Farbe bald voll-

ständig und krystallisirte so in schönen farblosen Nädelchen aus, die sich indessen, besonders im feuchten Zustande, schön roth färben.

Das Azoimido-Caffeïn zersetzt sich, ohne zu schmelzen. Es ist in Wasser sehr schwer löslich.

Analyse:

0,1400 g lieferten 0,2086 g CO_2 und 0,0527 g H_2O.

0,2061 g gaben 73,0 cc N bei 17° und 770 mm Druck.

Gefunden:	Berechnet für $C_8H_9N_4O_2N_3$:
40,63 % C	40,85 % C
4,17 % H	3,83 % H
41,66 % N	41,70 % N.

Die vorliegende Arbeit wurde im I. chemischen Institut der Universität Berlin auf Veranlassung des Herrn Professor Dr. Emil Fischer im Winter-Semester 1892/93 begonnen und im Januar 1894 zu Ende geführt.

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Fischer, auch an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Entgegenkommen bei der Ausführung meiner Arbeit meinen besten Dank auszusprechen.

Thesen.

I.

Kant's „Metaphysische Anfangsgründe der Naturwissenschaft" sollten noch heute als naturwissenschaftliche Propädeutik dienen.

II.

Die Erforschung der Constitution der Materie ist in letzter Instanz ein Problem der Erkenntnisskritik, ein philosophisches, kein naturwissenschaftliches.

III.

Der Satz der Scholastiker „Corpus ibi agere non potest, ubi non est", welcher auch der Erklärung der Gravitation durch den Stoss des Aethers zu Grunde liegt, beweist mangelhafte Einsicht in die Categorie der Causalität.

Vita.

Natus sum, Lüppo Hinricus Cramer, in urbe Leer die V. mensis Martii a. h. s. LXXI patre Lüppone Bernhardo, matre Margaretha e gente Schwoon.

In fide eruditus evangelica anno LXXXX ex ecclesia discessi.

Puer sex annorum gymnasium patriae urbis adii, quod tredecim per annos frequentavi. Vere a. h. s. LXXXX testimonium maturitatis ibi adeptus per octo semestria in universitatibus Monacensi, Heidelbergensi, Berolinensi studia persecutus sum philosophica, chemica, physica, mineralogica, botanica, astronomica, mathematica, geologica.

Docuerunt me viri illustrissimi:

Monaci: de Bayer, Groth, Lommel, Schmidtkunz, de Zittel.

Heidelbergae: Caspari, Gattermann, Goldschmidt, Jannasch, Jacobson, V. Meyer, Pfitzer, Quincke, Rosenbusch, Wolf.

Berolini: Ebbinghaus, E. Fischer, Kundt.

Exercitationibus in laboratoriis chemicis virorum praeclarissimorum de Bayer, V. Meyer, E. Fischer interfui, physicis experimentis in laboratorio doctissimi professoris Quincke me dedi; praeterea in instituto astronomi egregii Wolf Heidelbergae laboravi.

Quibus omnibus viris gratiam habeo semperque habebo quam maximam.